AUS DER I. MEDIZINISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
VORSTAND: PROFESSOR DR. STEPP

KLINISCHE UNTERSUCHUNGEN ÜBER DAS SCHLAFMITTEL »ELDORAL«

INAUGURAL-DISSERTATION
ZUR ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE
VERFASST UND EINER HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER BAYERISCHEN LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT
ZU MÜNCHEN

VORGELEGT VON

GERTRUD BACHMANN
AUS MANNHEIM

MÜNCHEN 1938

Erster Referent:
Professor Dr. Stepp

Zweiter Referent:
Oberarzt Dr. Wendt

Dekan:
Professor Dr. Broemser

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät München

Meiner lieben Mutter

Meiner lieben Mutter

Von jeher war den Menschen die Bedeutung des Schlafes bekannt. Das Leben kann ohne die erholende Kraft des Schlafes nicht bestehen, und die Schlaflosigkeit ist eines der häufigsten Symptome, die den Patienten zum Arzt treiben. Aber auch von jeher war es höchstes Ziel ärztlicher Kunst, nicht nur die Symptome zu bekämpfen, sondern an die Ursachen einer Krankheit heranzukommen und dort mit der Behandlung einzusetzen.

Der Schlaf

Ursache des Schlafes

Der Schlaf ist eine Selbstregulierung des Organismus, eine notwendige Lebensfunktion, die der Erhaltung der Leistungsfähigkeit des Menschen dient und sein Wohlbefinden sichert. Objektiv glaubte man, die Ermüdung, wie sie sich darbietet, als Verminderung der Leistungsfähigkeit und Aufmerksamkeit, als mangelhafte Verarbeitung von Sinneseindrücken, geringer werdendes Interesse und erlöschende Neigung zum Handeln, mit Piéron auf eine Wirkung von Hypnotoxinen zurückführen zu können. Aber es ist noch nicht gelungen, diese Stoffe nachzuweisen oder gar zu isolieren, und L. R. Müller glaubt auch, daß diese Theorie dadurch widerlegt werden könnte, daß schon zu Beginn des Schlafes eine Erweckbarkeit möglich sei.

Pawlow und seine Schule lehnen eine Abhängigkeit des Schlafes vom vegetativen Nervensystem ab und deuten ihn nur als eine allgemeine Hemmung der Hirnrinde, einen Zustand der Untätigkeit, der Erholung der Großhirnhemisphären; wobei Hoff aber darauf aufmerksam macht, daß Tiere, bei denen das Großhirn entfernt worden ist, trotzdem noch den Wechsel zwischen Schlaf- und Wachperioden zeigen. Wie für andere vegetative Funktionen glaubten manche Autoren auch für den Schlaf ein vegetatives Zentrum annehmen zu dürfen. Den Nachweis eines solchen Zentrums brachte Economo. Die klinischen Beobachtungen besonders der Encephalitis zeigten ihm, daß die Ursache der Schlafvorgänge dieser Krankheit in einer Entzündung liegt, die eine genau umschriebene Stelle am Übergang des Zwischenhirns zum Mittelhirn betroffen hat. Klinisch sind die Schlafvorgänge der Encephalitis epidemica genau den physiologischen gleich; es handelt sich dabei also um einen echten Schlaf. Nach L. R. Müller haben diese Patienten den gleichen Bewußtseinsverlust und dieselbe Tonus-

erschlaffung der Muskulatur der Gliedmaßen, Augenschluß und Verstrichensein der Gesichtszüge. Die Störungen unterscheiden sich damit von denen bei toxischer Benommenheit, dem Sopor und Coma bei Infektionskrankheiten. Die Patienten können ebenso wie bei physiologischem Schlaf erweckt werden, sind dann bei klarem Bewußtsein und nehmen Nahrung zu sich. Nur haben sie rasch wieder das Bedürfnis nach Schlaf.

Nach Economo sind im Hirnstamm zwei Steuerungsapparate für den Schlaf: einer für Schlafauslösung und einer für Wacherregung.

Nicht nur die Entzündung dieses Schlafsteuerungszentrums führt zur Schlafsucht, sondern auch Geschwülste und Erweichungen, die sich am Übergang des dritten Ventrikels zum Aquäductus Sylvii lokalisieren. Auch bei Läsionen der hinteren Partien des Thalamus, Tumoren innerhalb des dritten Ventrikels, des Infundibulums und der Hypophyse berichtet L. R. Müller von Schlafstörungen.

Schließlich hat der Physiologe W. R. Heß das Vorhandensein eines Schlafzentrums dadurch nachgewiesen, daß an seinen Versuchstieren die elektrische Reizung an keiner anderen Stelle des Großhirns und des Kleinhirns Schlaf erzeugt, als an der Grenze von Mittelhirn und Zwischenhirn in der Regio retroinfundibularis, wo der dritte Ventrikel sich zum Aquäductus Sylvii verengt.

„Welcher Art die Wirkung eines solchen Zentrums wäre, ist noch nicht mit Bestimmtheit zu sagen, sehr wahrscheinlich, daß für den Eintritt des Schlafes von diesem Zentrum aus eine Wirkung auf das Großhirn die Bewußtseinsauslöschung und eine Wirkung auf das Zwischenhirn die Sperrung der Erregungsleitung, also zusammen den Hirnschlaf bedingen dürfte, während wahrscheinlich durch Beeinflussung der zahlreichen sympathischen, parasympathischen und vegetativen Zentren, welche die neuere Forschung in den unmittelbar benachbarten Zwischenhirnboden verlegt, eine Wirkung auch auf den Körperschlaf möglich wäre. Das Erwachen würde dann auch durch die Enthemmung erfolgen“ (Economo).

Wirkungen des Schlafes

Physiologisch finden sich im Schlaf nach Hoff als Zeichen überwiegender Parasympathicusreizung enge Pupillen, Verlangsamung der Herztätigkeit (Klewitz), Absinken des Blutdruckes als Wirkung der Abschwächung des Herzschlags und Abnahme des Gefäßtonus (Vogler). Ferner besteht eine Herabsetzung der Körperwärme — die Körpertemperaturkurve hat ihr Minimum morgens früh in den ersten Tagesstunden —, lebhafte Tätigkeit des Magen-Darmkanals, niedriger Blutzucker und vermehrter Calciumgehalt des Blutes. Die Sauerstoffversorgung der Organe ist herabgesetzt, weil nach R. W. Heß „die restituierenden Prozesse sich nur unter Umständen ungestört abspielen können, wo sie von den Energie liefernden oxydativen Zellchemismen

abgeschirmt sind". Nach Janssen ist der Muskeltonus aufgehoben. Eine Ausnahme machen die Muskeln, auf denen wir liegen; diese sind durch Stellungsreflexe innerviert. Durch das Sichverlagern im Schlaf werden dann immer wieder andere Muskeln betroffen. Die Reflexzeit ist verlängert und der Schwellenwert erhöht.

Die Tiefe des Schlafes ist nicht immer gleich. Die Kurve zeigt zwei Gipfel: der tiefste Schlaf wird in den ersten Stunden erreicht; dann wird der Schlaf wieder oberflächlicher, um in der fünften bis sechsten Stunde eine zweite größere Tiefe zu erreichen. Die Tiefe und Dauer des Schlafes hängt auch vom Alter und der Konstitution ab, wobei die tägliche Erfahrung zeigt, daß mit zunehmendem Alter der Schlaf immer oberflächlicher und kürzer wird.

Die subjektiv empfundene Wirkung des Schlafes besteht aber darin, daß die psychische und physische Kraft, die Unlust zu körperlicher und geistiger Leistung nach gutem und ausreichendem Schlaf umgewandelt ist in neue Spannkraft und frischen Unternehmungswillen.

Die Schlaflosigkeit

Ursachen der Schlaflosigkeit

Die Ursache der Schlaflosigkeit kann bei manchen Patienten sehr gering und leicht zu beheben sein, wenn sie nur erkannt wird. Es ist darauf zu achten, ob die Temperatur nicht zu hoch oder niedrig ist, d. h. ob eine zum Schlafen angenehme Wärme besteht. Störend wirken auch unvorteilhaft eingerichtetes Bett oder Schlafzimmer mit ungenügender Lüftung. Wichtig ist, ob dem Schlafbedürfnis gewohnheitsmäßig nachgegeben wird, oder ob die schlechte Angewohnheit besteht, abends im Bett die Tagesereignisse zu überprüfen, zu lesen oder sich zu unterhalten oder gar mit voller Aufmerksamkeit zu warten, ob nun wohl Schlaf eintreten würde. Andererseits wirken aber auch einseitige Übermüdung, angestrengte geistige Arbeit, zu viele oder zu geringe Nahrungsaufnahme, sexuelle Reizzustände, Exzesse in baccho et venere schlafhemmend. Wenn ein Patient in eine neue, ungewohnte Umgebung kommt, das Klima gewechselt wird und andere Geräusche als die vertrauten an sein Ohr dringen, kann dies vollkommen genügen, ihm seinen sonst guten, ausreichenden Schlaf zu rauben. Erst durch Eingewöhnung kommt er wieder in seinen Rhythmus. Eine Übererregbarkeit des Gehirns kann machen, daß sonst unterschwellige Reize wirksam werden.

Allgemein bekannt ist, daß seelische Erregungen geeignet sind, jeden Schlaf zu rauben. Sorgen, Schuldgefühl und Angst verhindern das Einschlafen. Bekannt sind auch die Schlafstörungen, die bei geistigen Krankheiten, die mit seelischen Erregungen gekoppelt sind, auftreten. Dazu gehören Manie, Melancholie und der Beginn jeder circulären Phase. Auch Hysterie und Neurasthenie bedingen erschwertes Einschlafen.

Von den körperlichen Beschwerden sind es vor allem die Schmerzen, die den Schlaf verhindern oder doch unruhig und nicht erquickend machen. Dazu gehören besonders Zahnweh, Kopfweh, Halsschmerzen bei Angina, Husten und Asthmaanfälle, Nieren- und Gallensteinkoliken und Anfälle von Angina pectoris, Fieber bei Infektionskrankheiten vor dem darauffolgenden Gesundungsschlaf; die schwersten Formen bei organischen Hirnprozessen, wie progressiver Paralyse, Arteriosclerose und seniler Verblödung; aber auch bei thyreogenen Erkrankungen: Morbus Basedowii und Myxödem, ferner im Klimakterium sind Schlafstörungen häufig.

Nicht bei all diesen Patienten ist die Art der Schlaflosigkeit gleich. Wenn die übliche Einteilung der Einschlaf-, Durchschlafstörung und des zu frühen Aufwachens benützt werden soll, hat sich bei mir im Laufe der klinischen Beobachtungen bestätigt, daß weitaus die meisten Klagen sich auf das erschwerte Einschlafen beziehen. Wenn nicht eine der obengenannten Ursachen herangezogen werden kann, handelt es sich meist um jene geistig regsamen Menschen, die behaupten, ihre beste Arbeitszeit wäre abends, wo sie erst richtig munter werden. Mehr klagen aber jene Patienten, die wohl rasch einschlafen können, dann aber oft aufwachen und am Morgen müde und verdrossen zur Arbeit gehen mit der Klage, schlecht geschlafen zu haben. In Wirklichkeit ist es in der Regel ein verkürzter und subjektiv nicht erquickender, manchmal auch ein oberflächlicher, häufig unterbrochener Schlaf.

Wirkung und Folgen der Schlaflosigkeit

Nach Gaupp ist völliger Mangel an Schlaf lebenszerstörend.

Schon nach einer durchwachten Nacht findet sich nach Kraepelin „eine Abflachung des Gedankenganges bei gleichzeitiger psychomotorischer Erregung und angeregter Stimmung, erinnernd an das Symptomenbild der Erschöpfungspsychosen", wozu ideenflüchtige Verwirrtheit, heitere Stimmung und völlige Schlaflosigkeit gehört.

Wenn aber ein längerer Mangel des Schlafes besteht, beobachten wir klinisch ein schlechtes Aussehen der Patienten, gedrückte Stimmung, geistige Ermüdbarkeit, Konzentrationsunfähigkeit und Muskelschwäche. Eine schon bestehende Grundkrankheit kann durch die Schlaflosigkeit noch verschlechtert werden.

Behandlung der Schlaflosigkeit

Die entsprechendste und wirksamste Heilmethode hat sich gegen die Ursache eines Übels zu richten. Es ist sehr oft möglich, die Schlaflosigkeit eines Patienten je nach der Lage des Falles durch ausreichende Aussprache und Einsicht des Patienten oder Abstellen eines Hindernisses zu beheben. Daneben aber leistet ein pharmakologisches Mittel oft eine geschätzte Hilfe und Unterstützung. Es kann nicht entbehrt

werden trotz mancher anderer Behandlungsmethoden, denn jene reichen vielfach nicht aus oder können nicht angewandt werden. Der Schaden einer schlaflosen Nacht ist aber zumeist größer als die evtl. schädliche Wirkung eines Schlafmittels. Wenn ein solches Mittel verabreicht wird, ist es wünschenswert, die Art und Lokalisation seiner Wirkung im Körper genau zu kennen. Bei der jetzigen Kenntnis des Schlafsteuerungszentrums hätte man gerne die Möglichkeit, auch hier therapeutisch angreifen zu können. Aber ein derartiges Mittel gibt es noch nicht, das eine direkte Wirkung auf das Zentrum hätte, und es besteht keine medikamentöse Möglichkeit, das Schlafzentrum zu erregen. Wir müssen uns heute noch darauf beschränken, die Hemmungen des Großhirns auszuschalten.

Wenn ein medikamentöses Mittel als ultimum refugium angewandt wird, soll es, wenn es auch kein Heilmittel sein kann, so doch wenigstens beste Wirkungsmöglichkeit mit größter Unschädlichkeit in sich vereinigen. Von einem Schlafmittel wird gefordert, daß es gut verträglich sei, keine Nebenwirkungen auf Herz, Gefäße, Nieren, Magen, Darm und Atmungsorgane habe. Keine Erkrankung sollte eine Gegenindikation bedeuten. Es sollte zeitlich in seiner Wirksamkeit genau bestimmbar sein, was sowohl Einschlafzeit als auch Schlafdauer und -tiefe betrifft. Dabei sollte der Schlaf, den es auslöst, möglichst dem physiologischen ähnlich sein, und der Patient sollte am Morgen nach einem erquickenden Schlaf erfrischt erwachen, ohne daß sich irgendwelche Nachwirkungen eingestellt hätten. Ein Schlafmittel sollte über längere Zeit anwendbar sein, ohne Kumulationsgefahr; es sollte den natürlichen Schlaf fördern, so daß es sich schließlich selbst überflüssig macht.

Goldscheider reiht die Hypnotika dort ein, wo es nicht mehr gelingt, „durch psychologische, physikalische und diätetische Methoden Schlaf zu erzeugen".

Zur Behandlung der Schlaflosigkeit stehen eine große Anzahl Mittel zur Verfügung, seit Liebreich im Jahre 1869 das Chloralhydrat als erstes pharmakologisches Mittel zur Erzeugung des Schlafes empfohlen hat. Eine Übersicht über die gebräuchlichsten Schlafmittel soll ihre Anwendungsweise, ihre physiologische und klinische Wirkung zeigen.

Halogenhaltige Schlafmittel

Kalium bromatum wird vor allem bei nervöser Schlaflosigkeit in kleinen Dosen von 0,3 bis 0,5 g mehrmals täglich gegeben. Hierdurch wird die nervöse Erregbarkeit herabgesetzt und dadurch indirekt der Schlaf herbeigeführt. Wird Kalium bromatum längere Zeit genommen, so kann es zu Intoxikationen, z. B. zu Bromismus, kommen, die sich in Blässe der Haut, allgemeinen Schwächezuständen, Bromakne usw. äußern. Diese Symptome verschwinden jedoch nach Absetzen des Mittels wieder.

Natrium bromatum gibt man in solchen Fällen an Stelle von Kalium bromatum bei gleicher Dosierung, wenn bei Herzkranken die Kaliwirkung vermieden werden soll.

Sedobrol besteht aus Würfeln mit vegetabilischen Wirkstoffen, die als wirksame Bestandteile 1,1 g Natrium bromatum sowie 0,1 g Chlornatrium enthalten. Ein Sedobrolwürfel in einer Tasse heißem Wasser aufgelöst, ergibt ein bouillonartiges Getränk. Es dient als Sedativum und leichtes Schlafmittel.

Voluntal ist das Urethan des Trichloraethylalkohols. Es bildet ein geruchloses Pulver mit bitterem Geschmack. Nach Straub sind beim Kaninchen 0,2 g Voluntal je Kilogramm Körpergewicht zur Erzielung eines ein- bis zweistündigen Schlafes ausreichend, während von Chloralhydrat für den gleichen Zweck 0,42 g erforderlich waren. Voluntal gilt als harmlos, da seine Spaltprodukte rasch wieder ausgeschieden werden. Die Dosierung beträgt 1 bis 2 Tabletten in heißer Flüssigkeit als Schlafmittel und drei- bis viermal täglich eine Tablette als Sedativum.

Bromural, der α-Bromisovalerianylharnstoff des D. A. B. 6, entfaltet seine Wirksamkeit weniger auf Grund der Bromkomponente als vielmehr auf Grund der in der Isovaleriansäure enthaltenen Isopropylgruppe, deren Wirkung durch die Einführung des Halogenatoms in die benachbarte CH_2-Gruppe und die Bindung der Karboxylgruppe an Harnstoff verstärkt wird. Obgleich Bromural als harmlos und ungiftig gilt, da selbst Dosen von 30 bis 50 Tabletten keine anhaltend schädlichen Wirkungen zur Folge hatten, wird doch auch nach längerem Gebrauch großer Dosen über chronische Intoxikationserscheinungen berichtet. Als Beruhigungsmittel wird Bromural drei- bis viermal täglich in Dosen von 1 bis 2 Tabletten, als Schlafmittel in einer Dosis von 3 bis 4 Tabletten, die auf zweimal zu nehmen sind, gegeben.

Adalin ist Bromdiaethylacetylcarbamid. Das weiße kristallinische Pulver ist fast geruch- und geschmackfrei. Wenn auch Adalin selbst bei längerem Gebrauch als harmlos gilt und keinen lähmenden narkotischen Effekt hervorzurufen pflegt, sondern lediglich die abnorme Reizbarkeit des Gehirns und der Medulla herabsetzt, so zeigen sich doch auch vereinzelt bei den üblichen Dosen Nebenwirkungen, wie Benommenheit, Kopfschmerz, Schwächegefühl und Juckreiz. Bei nervösen Störungen gibt man Adalin in Dosen von ½ bis 1 Tablette drei- bis viermal täglich. Als Schlafmittel 1 bis 2 Tabletten ½ Stunde vor dem Schlafengehen.

Im **Profundol** ist außer Bromdiaethylacetylcarbamitzitrat die bisher in der Therapie noch nicht verwendete Allyl-sek.-Butyl-Barbitursäure enthalten. Es ist ein sogenanntes Dreiphasen-Schlafmittel. Die erste Phase bewirkt eine beschleunigte Herbeiführung des Schlafes, die zweite Phase dient zur Erzielung eines genügend tiefen Schlafes, und die dritte Phase sichert eine entsprechende Schlafdauer. Im allgemeinen genügt es, eine Tablette zu 0,25 g zu verabreichen, in schwereren Fällen sind 2 bis 3 Tabletten erforderlich.

Unter der Bezeichnung **Abasin** wird die Acetylverbindung des Adalin, also Acetylbromdiaethylacetylcarbamid, in den Handel gebracht. Das weiße kristallinische Pulver hat einen schwach bitteren Geschmack. Es ist ein ausgesprochenes Tagesberuhigungsmittel und wird in Dosen von dreimal täglich 1 bis 2 Tabletten zu 0,25 g in Wasser genommen.

Noctal ist Isopropyl-β-bromallylmalonylureid. Es treten nur selten Nebenwirkungen auf, und das Mittel gilt als relativ ungiftig. Eine Tablette zu 0,15 g ½ Stunde vor dem Schlafengehen genügt im allgemeinen, um Schlaf herbeizuschaffen.

Pernocton ist ein injizierbares Hypnotikum, und zwar die 10%ige wäßrige Lösung des Natriumsalzes des sek.-Butyl-β-bromallylmalonylureid. Der Schlaf tritt nach intravenöser Injektion von 1 ccm auf 12½ kg Körpergewicht mit Ausschaltung des Bewußtseins sofort ein, wobei die Reflexe und Funktionen des vegetativen Nervensystems erhalten bleiben.

Unter der Bezeichnung **Rectidon** wird das Amyl-β-bromallylmalonylureid in den Handel gebracht, und zwar in Form einer 10%igen wäßrigen, stabilisierten Lösung und als Zäpfchen. Bei entsprechender Dosierung tritt der Schlaf bereits nach ¼ Stunde ein.

Ein rektal anzuwendendes Narkotikum ist das **Avertin,** das Tribromaethanol, eine weiße kristalline, leicht sublimierende Substanz, die bei 40° zu etwa 3½ % wasserlöslich ist. Man wendet eine 2½%ige körperwarme Lösung in einer Dosierung von 0,08 bis 0,1 g je Kilogramm Körpergewicht an. Es wird durch Bindung an Glukuronsäure entgiftet und in dieser Form durch die Nieren ausgeschieden. Avertin darf nicht angewandt werden bei Patienten mit Hirndruckerscheinungen, vermindertem Haemoglobingehalt, ferner bei Morbus Basedowii, Nieren- und Leberkranken sowie bei Patienten mit schwerer Lungentuberkulose.

Sulfonal bildet farb-, geruch- und geschmackfreie Kristalle. Jetzt ist es namentlich durch die Barbitursäurepräparate ersetzt worden. Nach dem D. A. B. 6 beträgt die größte Einzelgabe 1 g, die größte Tagesgabe 2 g. Als Nebenwirkungen werden genannt: Erscheinungen von seiten des Nervensystems und des Verdauungstraktus, Reizungen der Harnwege (Albuminurie, Methaemoglobinurie und Haematoporphyrinurie) und — zumal bei längerem Gebrauch — kumulative Wirkungen, die selbst den Tod zur Folge haben können.

Halogenfreie Schlafmittel

Das einzige aldehydhaltige Schlafmittel ist **Paraldehyd.** Die klare, farblose Flüssigkeit besitzt einen eigenartigen ätherischen, jedoch nicht stechenden Geruch und schmeckt brennend und kühlend. Heute wird es nur noch selten angewandt, und zwar namentlich in der Psychiatrie bei starken Erregungszuständen Geisteskranker. Nachteilig ist der widerliche Geruch der Ausatmungsluft sowie die Reizung der Schleimhäute, falls es nicht genügend verdünnt wird. Auch Rauschzustände, ähnlich wie bei Alkohol, kommen vor, ebenso Gewöhnung.

Sedormid ist Allylisopropylacetylcarbamid. Es wird im Organismus rasch abgebaut, so daß keine Kumulationsgefahr besteht. Sedormid wird namentlich bei leichter und mittelschwerer Schlaflosigkeit sowie besonders bei nervöser Schlaflosigkeit angewandt, und zwar in einer Dosierung von 1 bis 2 Tabletten zu 0,25 g.

Ähnlich wirkt das **Novonal,** Diäthylallylacetamid. Während es in therapeutischen Dosen ohne Wirkung auf Atmung und Blutdruck ist, lösen toxische Dosen eine gewisse Blutdrucksenkung aus. Es wird auch vom Darm aus resorbiert und kann deshalb auch in Form von Suppositorien gegeben werden. Bei nervösen Beschwerden beträgt die Dosierung 1 Tablette zu 0,3 g, bei Schlafstörungen 1 bis 2, evtl. auch 3 Tabletten.

Veronal entspricht dem Acidum diaethylbarbituricum des D. A. B. 6. Das schwach bitter schmeckende Kristallpulver wirkt sicher und intensiv schlaferzeugend. Es ist unbedingt auf richtige Dosierung zu achten, da namentlich die Unterdosierung die erregende Komponente leicht in Erscheinung treten läßt. Als Nebenwirkungen werden Eingenommenheit des Kopfes, Gliederschwere, taumelnder Gang, Schwindelgefühl, Übelkeit und Erbrechen nach ein- oder mehrmaligem Veronalgebrauch angegeben. Auch Arznei-Exantheme kommen vor. Veronal ist eines der am meisten gebrauchten Selbstmordmittel geworden. Die chronische Veronalvergiftung äußert sich in starkem Gewichtsverlust, zunehmender Anämie und Auftreten reichlicher Mengen von Hämatoporphyrin und Urobilin in dem burgunderrot gefärbten Urin. Die Dosierung beträgt im allgemeinen 1 Tablette zu 0,5 g, und zwar zweckmäßigerweise in heißer Flüssigkeit.

Veronal-Natrium, auch unter der Bezeichnung **Medinal** im Handel, ist Natrium diaethylbarbituricum des D. A. B. 6. Da es in Wasser leicht löslich ist, wird es bevorzugt, wo das Veronal in Lösung verabreicht werden soll, z. B. als Klysma. Die Nebenwirkungen entsprechen etwa denen des Veronal.

Quadro-Nox besteht aus Diaethylbarbitursäure, Phenyldimethylpyrazolon, Phenazetin, Lactylphenetidin, Hexamethylentetramin und Magnesiumperoxyd. Durch die Kombination der Diaethylbarbitursäure mit den antipyretisch wirkenden Komponenten soll eine Verlängerung der Schlafdauer erzielt werden. Zur Herbeiführung des Schlafes genügt im allgemeinen ½ bis 1 Tablette zu 0,6 g.

Gelonida somnifera sind ebenfalls ein Kombinationspräparat. Sie bestehen aus 0,25 g Natriumdiaethylbarbitursäure, 0,25 g Lactylphenetidin und 0,01 g Codeinum phosphoricum. Auch hier soll eine Steigerung der schlafbringenden Wirkung durch ein Antipyreticum erzielt werden. Gelonida somnifera werden nicht nur bei Schlaflosigkeit, sondern auch bei schmerzhaften Zuständen, die Schlaflosigkeit zur Folge haben, angewandt.

Ein weiteres Kombinationsprodukt ist das **Codeonal,** das aus 11,8 % diaethylbarbitursaurem Codein und 88,2 % diaethylbarbitursaurem Natrium besteht. Der Gehalt einer Tablette entspricht 0,012 % Codein

und 0,15 % Natrium diaethylbarbituricum. Es wird vor allem in solchen Fällen angewandt, in denen eine Temperaturverminderung vermieden werden soll. Zur Herbeiführung des Schlafes ist eine Dosis von 2 bis 3 Tabletten erforderlich.

Somnacetin ist eine Vereinigung von Natrium diaethylbarbituricum, Codein und Acetphenetidin. Neben den Tabletten befinden sich Zäpfchen sowie Ampullen zur Injektion im Handel. Außerdem gibt es Somnacetin in Tropfenform, wodurch eine besondere Dosierungsbreite ermöglicht wird.

Die Isobutylallylbarbitursäure befindet sich unter der Bezeichnung **Sandoptal** im Handel in Form dragierter Tabletten zu 0,2 g. Bei einfachen Schlafstörungen gibt man eine Tablette ½ bis 1 Stunde vor dem Schlafengehen in warmer Flüssigkeit. In schwereren Fällen kann die Dosis bis auf 3 Tabletten erhöht werden.

Beim **Luminal** handelt es sich um Aethylphenylbarbitursäure, also um ein Veronal, dessen eine Aethylgruppe durch einen Phenylrest ersetzt ist. Luminal wirkt nicht nur als Schlafmittel, sondern auch bei Epilepsie und Eklampsie krampfstillend. Es hat die gleichen Nebenwirkungen wie Veronal. Vorsicht ist bei der Anwendung des Mittels zu empfehlen bei chronischen Herz- und Gefäßveränderungen sowie bei Nephritis. Auch die Gefahr der Gewöhnung besteht.

Es wird empfohlen, Luminal mit größeren Mengen heißer Flüssigkeit zu nehmen, weil dadurch der prompt eintretende hypnotische Effekt gesichert und einer kumulierenden Wirkung vorgebeugt wird. Die größte Einzelgabe beträgt 0,4, die größte Tagesgabe 0,8 g.

Luminal-Natrium wird hauptsächlich in Form von Suppositorien oder als Klysma verabreicht. Bei längerer Aufbewahrung oder beim Erwärmen der wässerigen Lösung tritt teilweise Zersetzung unter Abscheidung von Phenylaethylacetylharnstoff ein.

Prominal ist ein methyliertes Luminal, nämlich N-Methylaethylphenylbarbitursäure. Es besteht aus farblosen, geschmackfreien Kristallen, die in kaltem Wasser schwer, in heißem Wasser leichter löslich sind. Im Tierversuch ist festgestellt worden, daß die narkotische Wirkung des Prominal etwa der des Luminal entspricht, während die Wirkungsdauer die doppelte ist.

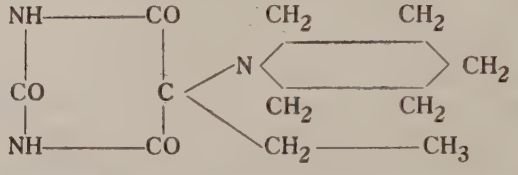
Allional ist eine Vereinigung von Allylisopropylbarbitursäure und Dimethylaminophenyldimethylpyrazolon. Das kristallinische Pulver hat einen bitteren Geschmack. Allional wirkt analgetisch, sedativ und hypnotisch. Die Dosierung beträgt als Schlafmittel 1 bis 2 Tabletten.

Phanodorm, Cyclohexenylaethylbarbitursäure, gilt zwar als harmloses Schlafmittel, da es rasch und fast restlos abgebaut wird; trotzdem sind Fälle bekannt geworden, in denen es zur Sucht gekommen ist. Es wird namentlich bei akuten und chronischen Schlafstörungen nervöser Ätiologie angewandt, und zwar in einer Dosis von ½ bis 1 Tablette ½ Stunde vor dem Schlafengehen.

Evipan ist N-Methylcyclohexenylmethylmalonylureid. Das weiße kristallinische Pulver besitzt einen schwach bitteren Geschmack. Es wird innerhalb weniger Stunden im Organismus abgebaut. Der Schlaf tritt 5 bis 20 Minuten nach der Applikation von 1 bis 2 Tabletten ein.

Unter der Bezeichnung **Somnifen** ist eine wässerige, glyzerinalkoholische Lösung der Diaethylaminsalze von Dialkylbarbitursäuren im Handel. Infolge der raschen Resorption tritt eine schnellere Wirkung ein. Bei parenteraler Einverleibung ist die Verträglichkeit des Mittels nicht immer gut. Es können Fieber, Kreislaufschwäche und Erbrechen eintreten.

Als neues Präparat hat die Firma Heyden ein Schlafmittel **Eldoral** hergestellt; es ist die Urea piperidino-aethyl-malonylica. Von Gros wurde es an dem Pharmakologischen Institut der Universität Leipzig im Tierversuch genau auf seine Wirkung untersucht. Das Eldoral, ein Aethyl-pentamethylenuramil von der Formel



hat nach ihm eine geringere hypnotische Wirkung als andere Barbitursäureabkömmlinge, aber dafür eine größere therapeutische Wirkungsbreite. Da es in 24 Stunden vollständig durch die Niere ausgeschieden wird, ist nach dieser Zeit auch keinerlei Wirkung mehr nachweisbar und eine Kumulationsgefahr ausgeschlossen.

Eldoral wurde weiterhin untersucht von Gielen in der Praxis der Psychiatrischen und Nervenklinik, wobei das Mittel eingereiht werden konnte in die Reihe derer, die Schlafbereitschaft erzeugen. Nach den Erfahrungen an dieser Klinik steht es in der Wirkungsweise zwischen Hypnotikum und Sedativum, wobei es am Tage gegeben in kleinen Dosen leichte Erregungszustände dämmt und abends mit einer Tablette zu 0,25 g einen tiefen Schlaf erzeugt.

Von Platte wurde Eldoral in der Frauenklinik und von Schwab in der freien Praxis des Frauenarztes untersucht; auch nach chirurgischen Eingriffen (Schwandt) und in der Allgemeinpraxis (Großkopf) hat es sich nach den Angaben der Verfasser bestens bewährt.

Bei der klinischen Tätigkeit auf dem Gebiete der inneren Medizin begegnen dem Arzte täglich mannigfache Formen von Schlaflosigkeit. Und gerade hier ist es eine dankbare Aufgabe, den Patienten, wie es fast nur in der Klinik möglich ist, das für jeden Fall gerade geeignete Schlafmittel ausfindig zu machen. Andererseits ist aber auch im Gegensatz zur ambulanten Behandlung die Umgebung einer Klinik für die Prüfung eines Mittels insofern günstig, als die äußeren „Schlafgrundfaktoren“ (Vogler) von vornherein bei allen Patienten gleich sind. Der Schlafraum, seine Temperatur und Lüftung, die Einrichtung des

Bettes, die Ernährung sind gegeben und unveränderlich. Die Grundkrankheit wird schon behandelt, die Verdauung geregelt usw., und die Beanspruchung der Patienten im Laufe des Tages ist so, daß annähernd für alle eine gleichmäßige Schlafmöglichkeit entstehen dürfte.

Die klinische Prüfung muß die Auswirkung der experimentellen Ergebnisse des Tierversuchs am kranken Menschen nachprüfen. Leider ist der Kliniker fast nur auf die Angaben seiner Patienten angewiesen; es steht ihm dabei keine exakte Methode zur Verfügung. Unbewußt und weil an genaue Beobachtungen nicht gewöhnt, werden von den Patienten unklare Auskünfte gegeben. Dadurch entstehen Fehlerquellen, die unmöglich ausgeschaltet werden können, so daß ein abschließendes Urteil nur einen allgemeinen Eindruck von der Wirkung eines Mittels geben kann. Es ist eine schwierige Aufgabe des Prüfers, diese Fehlerquellen zu kennen, um sie dann weitgehendst auszuschalten.

Obwohl in der Literatur bisher Eldoral als sehr brauchbares und zuverlässiges Mittel geschildert wird, bin ich doch kritisch an seine Prüfung gegangen. Es kam mir besonders an auf:

1. die Höhe der Dosierung, die notwendig sei,
2. die Zeit des Eintritts der Schlafwirkung,
3. die Dauer und Tiefe des Schlafes und wieweit er dem physiologischen ähnlich sei,
4. die Nachwirkungen,
5. die Nebenwirkungen und
6. die sedativen Wirkungen.

Ich untersuchte Eldoral als Schlafmittel und Sedativum in 105 klinischen Fällen. Ich führe nur einige Beispiele an:

M. V., 60jährige Patientin in gutem Allgemeinzustand, gibt an, daß sie früher immer gut und ausreichend geschlafen habe. Jetzt habe sie schon einige Male nicht nur am Tage, sondern auch bei Nacht Anfälle von Herzangst gehabt; seither sei ihr Schlaf, vielleicht auch aus Angst vor den Anfällen, oberflächlich, oder sie könne auch manchmal gar nicht einschlafen. Diese Schlafhemmung behob sich nicht durch die causale Herztherapie. Die fünfmalige abendliche Gabe von einer Tablette Eldoral half darüber hinweg, und die Patientin hatte von da an wieder regelmäßig Schlaf auch ohne weitere Unterstützung.

H. B., 52 Jahre alt, pyknischer Typ. H. leidet seit vielen Jahren an chronischer Bronchitis und Herzinsuffizienz sowie an hartnäckiger Schlaflosigkeit. Ihrer Angabe nach probierte sie immer wieder ein anderes Schlafmittel aus, weil sie keines über längere Zeit vertragen könne. Auf wochenlange Therapie mit Eldoral, wobei ich jeden Abend eine Tablette zu 0,25 g gegeben habe, schlief die Patientin immer gleichmäßig nach ½ Stunde ein und erwachte nach genau 7 Stunden völlig erfrischt ohne Benommenheit oder sonstige Nachwirkungen; auch traten nie mehr wie früher Nebenwirkungen von seiten des Magen-Darmkanals auf. Bei Absetzen des Mittels litt die Patientin sofort wieder unter Schlaflosigkeit; es mußte also weiter gegeben werden.

E. K., 59 Jahre alt. Patientin leidet an Herzinsuffizienz und auf der Grundlage einer alten Lues an Lebercirrhose mit Ascites, der in Abständen von einigen Wochen punktiert werden muß. Nach der Punktion hat die Patientin immer einen ausreichenden und guten Schlaf; hier genügt die Herztherapie. Bei stärker werdendem Ascites bemächtigt sich ihrer eine Unruhe, die ihr jeden Schlaf raubt. Die Verabreichung einer Eldoral-Tablette genügt dann, der Patientin einen ausreichenden und sicheren Schlaf zu verschaffen.

Ich untersuchte noch die Wirkung des Eldoral an weiteren 19 organisch Herzkranken, bei denen die hauptsächlichste Klage die Schlaflosigkeit war. Meist war sie bedingt durch die Herztätigkeit, die mit Herzklopfen verbunden ist, oder durch Herzinsuffizienz, deren leichteste Grade schon mit völliger Schlaflosigkeit verbunden sein können. Es wirkte zuverlässig in all diesen Fällen und ist deshalb hier sehr brauchbar. Nach Romberg ist ausreichender Schlaf zur Besserung der Herzkraft notwendig, denn durch ungenügenden Schlaf wachse die nervöse Erregbarkeit des Herzens und seine muskuläre Schwäche. Deshalb diene die Sorge für besseren Schlaf bei Herzkranken nicht bloß der Indikatio symptomatika, sondern auch der Indikatio morbi.

Ganz anders geartet sind die Schlafstörungen der Hyperthyreose und des Morbus Basedowii. Da wäre es wegen der Chronizität wünschenswert, möglichst nur mit Sedativa auszukommen, aber praktisch sind außer bei den ganz leichten Formen zeitweise Hypnotika nicht zu entbehren.

W. P., 39jährige Patientin mit leichter Struma, klagt schon seit Jahren über starkes Herzklopfen, feuchte Hände und häufige Schweißausbrüche. Subjektiv stört sie am meisten die zeitweise völlige Schlaflosigkeit, mit der sie sich als völlig unheilbar abgefunden hat. Um guten Schlaf zu erzielen, ist es nötig, der Patientin dreimal täglich ½ Tablette und abends 2 Tabletten Eldoral zu geben. Nach 5 Tagen kommt sie schon mit einer Tablette aus, nach 3 Wochen kann die Tagesdosis abgesetzt werden, und die Patientin bedarf nicht mehr jeden Abend ihres Schlafmittels. Nie hat sich auch bei erhöhter Dosis eine Übelkeit oder Benommenheit oder anderes gezeigt. Sie fühlte sich morgens frisch und ohne weiteres Schlafbedürfnis.

U. E. Die Patientin ist Mutter von 5 Kindern, 50 Jahre alt, asthenischer Typ. Im Klimakterium stellten sich Atemnot, Herzklopfen, Schweißausbrüche, Unruhe und psychisch starke Empfindlichkeit ein. Außerdem konnte die Patientin teils aus Atemnot, teils aus Sorgen und Angst schwerer einschlafen und erwachte öfters in der Nacht. Die objektive Untersuchung ergab die Symptome der Herzinsuffizienz; ferner hatte die Patientin eine Struma, die Zeichen der Merseburger Trias und einen erhöhten Grundumsatz. Die Patientin hatte noch nie ein Schlafmittel genommen, und eine Tablette Eldoral hatte den Erfolg, daß sie in ¾ bis 1 Stunde einschlief und nie vor 9 Stunden aufwachte. Auf die Dauer konnte sie auch bei gutem Wollen trotz causaler Therapie der Grundkrankheit das Schlafmittel nicht mehr ganz entbehren.

K. A., 34 Jahre alt. Diagnose: Morbus Basedowii. Patientin bemerkte, daß sie seit ungefähr 6 Monaten stark an Gewicht abnahm, reichlich Schweiß hatte und ihr die Haare ausfielen. Dabei wurde sie erregt und unruhig und konnte immer seltener durchschlafen. In letzter Zeit waren die Schlafstörungen ihre Hauptbeschwerden. Objektiv: Grundumsatz stark erhöht, leicht vergrößerte Schilddrüse mit fühlbarem Schwirren, Tachycardie, Diarrhöen, Tremor der Hände, Graefe, Möbius, Stellwag positiv usw. Patientin bekam dreimal täglich ½ Tablette Eldoral als Sedativum und abends 2 Tabletten als Schlafmittel und war von da an ruhiger geworden bei ausgiebigem sieben- bis achtstündigem Schlaf.

Gerade bei den Krankheiten, die mit gesteigerter Funktion der Schilddrüse einhergehen, hat sich Eldoral als Beruhigungsmittel am Tage und als leichtes Schlafmittel für die Nacht außerordentlich gut bewährt.

St. M., 23 Jahre alt. Patientin hat sich beim Motorradfahren eine Endarteriitis obliterans zugezogen und leidet an starken Schmerzen, die ihr angeblich seit drei Wochen trotz Behandlung den Schlaf rauben. Eldoral verhalf ihr trotz der Schmerzen zu einem siebenstündigen Schlaf.

Das gleiche konnte ich beobachten bei einigen Patienten mit Ischiasbeschwerden, leichteren Formen von Trigeminusneuralgie, bei Ulcus ventriculi, bei multiplen Sklerosen, gastrischen Krisen, Pleuritiden usf.

Das Schlafmittel wurde verwandt bei jeder Art von Schlaflosigkeit. Es würde zu weit führen, hier alles einzeln aufzuführen, wo doch das Ergebnis immer wieder das gleiche Bild bietet.

So ist zusammenfassend zu sagen, daß 0,25 g Eldoral, also 1 Tablette, nach ½ bis 1 Stunde einen guten ausreichenden Schlaf erzeugt, der 7 bis 8 Stunden anhält. Der Schlaf ist tief; seine Kurve ist, soweit die Beobachtungen ermöglicht waren, wahrscheinlich gleich der physiologischen. Manchmal war es bei besonders nervösen Patienten nötig, 2 bis 3 Tabletten zu geben, die dann denselben Erfolg brachten. Die Wirkung des Mittels war in jedem Fall unabhängig von Alter und Konstitution.

In keinem der Fälle war irgendeine Nebenwirkung zu beobachten. Das Mittel wurde auch bei empfindlichem oder krankem Magen gut vertragen; es wurde keine Nebenwirkung auf Herz und Blutdruck festgestellt. Am folgenden Morgen fühlten sich die Patienten ohne Ausnahme frisch und ausgeruht, und es gab nie eine Klage über Kopfschmerzen, Schwindelgefühl oder Übelkeit, auch nicht als die Dosis erhöht werden mußte. Somit ist durch die klinische Erfahrung bestätigt, daß Eldoral in therapeutischen Dosen eine gute, verläßliche Wirkung hat und keine der bei Schlafmittel gefürchteten Neben- oder Nachwirkungen. Es wurde auch nie eine Kumulation festgestellt, wie ja auch im Tierversuch gefunden wurde, daß Urea piperidino-aethyl-malonylica in 24 Stunden vollständig durch die Niere ausgeschieden wird. Ich konnte im Rahmen meiner Beobachtungen auch nicht finden, daß eine Gewöhnung auftrat.

Zusammenfassung:

Eldoral ist ein leichtes, sicher wirkendes Schlafmittel. In einer Dosis von 0,25 g bewirkt es einen erquickenden Schlaf von 7 bis 8 Stunden. Es kumuliert nicht, hat keine Nebenwirkungen; es treten keine schädlichen Folgen auf, und somit ist das Mittel als ungefährlich anzusehen. Es kann am Tage als Sedativum gegeben werden und ist für die Nacht ein sicher wirkendes Schlafmittel.

Literaturangabe

Bregmann: Die Schlafstörungen und ihre Behandlung. Berlin, S. Karger 1920.

Curschmann, H.: Zur Psychotherapie der Schlaflosigkeit. Wiesb. Kongr. 1914.

v. Economo, C.: Über den Schlaf. 1925. — Der Schlaf als Lokalisationsproblem. 1929.

Faust, E. St.: Über Wesen und Behandlung der Schlaflosigkeit. Wiesb. Kongr. 1914.

Gaupp, R.: Über Wesen und Behandlung der Schlaflosigkeit. Wiesb. Kongr. 1914.

Gielen, M.: Eldoral, ein neuartiges Hypnotikum. Münch. Med. Wochenschr. 1936.

Goldscheider: Über Wesen und Behandlung der Schlaflosigkeit. Wiesb. Kongr. 1914.

Gros, O.: Über Eldoral. Münch. Med. Wochenschr. 1936.

Großkopf, M.: Erfahrungen mit Eldoral. Therapie der Gegenwart 1938.

Heß, W. R.: Beiträge zur Physiologie des Hirnstamms. Thieme, Leipzig, 1932. — Der Schlaf. Klin. Wochenschr. 1933 Nr. 4

Müller, L. R.: Über Schlafstörungen. Münch. Med. Wochenschr. 1938. — Über die Behandlung der Schlafstörungen. Münch. Med. Wochenschr. 1938.

Meyer, H. H., und Pick, E. P.: Hypnotika. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie. 1926.

Pawlow, I. P.: „Innere Hemmung" der bedingten Reflexe und der Schlaf — ein und derselbe Prozeß. Skand. Arch. Physiol. 1923.

Platte, Paul: Über unsere Erfahrungen mit Eldoral. Dtsch. Med. Wochenschr. 1936.

Regelsberger: Untersuchungen über die Schlafkurve des Menschen. Klin. Wochenschr. 1928.

Schoen, R.: Schlafstörungen und Schlafmitteltherapie. Münch. Med. Wochenschr. 1936.

Schwab, E.: Das neue Schlafmittel Eldoral in der Praxis des Frauenarztes. Dtsch. Med. Wochenschr. 1937.

Schwandt, E.: Über den Wert des Eldoral bei chirurgischen Eingriffen. Die Med. Welt 1938.

Trömmer, E.: Das Problem des Schlafes, biologisch und psychophysiologisch betrachtet. Wiesbaden 1912.

Vogler, P.: Die Prophylaxe der Schlafstörungen. Thieme, Leipzig, 1937.

Lebenslauf

Ich, Gertrud Bachmann, wurde am 28. Mai 1912 zu Mannheim in Baden geboren als Tochter des Lehramtspraktikanten Dr. Karl Bachmann. Nachdem mein Vater im Jahre 1916 an der Westfront gefallen war, verlegte meine Mutter ihren Wohnsitz nach Freiburg im Breisgau. Ich besuchte dort die Mädchenoberrealschule und machte mein Abitur Ostern 1932. Bis zu meinem Physikum, das ich im S. S. 1935 bestand, studierte ich in Freiburg; die folgenden Semester absolvierte ich in Würzburg, München und Freiburg und legte da im Herbst 1937 die ärztliche Hauptprüfung ab. Jetzt arbeite ich seit Januar 1938 zur Ableistung meines Praktikantenjahres an der I. Medizinischen Universitätsklinik München.

Zum Abschluß der Arbeit möchte ich vor allem Herrn Oberarzt Dr. Wendt für die Überlassung des Themas meinen Dank zum Ausdruck bringen.